⑤

Int. Cl. 2.

C 07 D 498/J8

@ SUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EUTSCHES PATENTAM

DT 28 28 296 A

Offenlegungsschrift

26 26 296

Ø) Ø) Aktenzeichen: Anmeldetag P 26 26 296.4 11 6 76

Offenlegungstag.

30 12 76

3

Unionspriorität:

39 39 39

Anmelder:

13 6.75 Italien 5174 A.75

Bezeichnung:

Rifamycin-Verbindungen

0

Archifar Industria Chimiche del Trentino S.p.A., Rovereto,

Trient (Italien)

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr., Assmann, E., Dipt -Chem. Dr rer nat.,

Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr rer nat., Hulzbauer, R., Dipl. Phys.,

Zumstein jun., F., Dipl -Chem. Dr rer.nat , Klingseisen, F., Dipl Ing ,

Pat -Anwälte, 8000 München

(7) Erfinder:

Marsili, Leonardo, Dr.; Rossetti, Vittorio, Dr. .

Pasqualucci, Carmine, Dr ; Mailand (Italien)

Dr F. 2 Dipl.-Phys. F

> 14/LD 676%

Die vorl:

Diese bes

YĆ H,©

0

"NDERWEATHPOBILICATIONSTITI

Dr. F. Zumolein cen. - Dr. E. Asomann - Dr. R. Kocnigoborger Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dipl.-Ing. F. Kiingsoleen - Dr. F. Zumstein jun. PATENTANWALTE 2626296

> 0 MONCHON D. CCCAMACCVACCOO 4 TOUT FOR COMMAC! WIT 320201 THE CRAME ELECTOR ಯದ್ದಾರೆ ಕನ್ನು ಚ

14/Lb 67695

ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENTINO S.P.F.

Rovereto, Italien

Rifamycin-Verbindungen

Die vorliegende Erfindung botrifft neue Rifamycin-Vorbindungon mit starker antibiotischer Wirkung.

Diese besitzen die nachstehende allgemeine Formel

- 3 -

worin

മത.

) (S

on.

- X einen Alkylrest mit weniger als 5 C-Atomon bodoutot,
- Y -H oder -COCH, bedeutet,
- Z aus der Gruppe ausgewählt 1st, die aus Alkylrosten mit weniger als 5 C-Atomen, Alkonyalkylresten mit weniger ale 6 C-Atomen, Hydroxyalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Carboxyalkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Carbalkoxyalkylrooten mic weniger als 6 C-Atomen, Halogenalkylreston mit woniger als 4 C-Atomen, aus N, N-Dialkylaminoalkylroston, Arylalkylroston mit weniger als 10 C-Atomen und Cycloaligirenten bootont, und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden oind, einen Ring bilden, der aus der Oruppe aussaufihlt ist, die bootent aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, Ringon mit wemiger ale 7 C-Atomen, substituiert durch mindostons oinom Rost, auczowinit aus der Gruppe, bestehend aus Alkylrestem mit womiger alo Q C-Atomen, Halogonatomen, Carbalkonyresten, hotorocyclicahom Ringon mit weniger als 7 Cliedern, enthaltend oin N-Atem, auc hotorecyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliodorn, ontholtond oin N-Atom und substituiert mit einem Rost, auggewühlt aus Cor Gruße bestehend aus Alkylroston mit weniger alo 4 C-Atemon, Amylalightresten mit weniger als 9 C-Atomon, Carbalkomyreaton und Acylrasten mit weniger als 5 C-Atomen,

und umfassen auch doron 16,17,18,19-Tetrahydrodorivato und 16,17,18,19,28,29-Hexahydrodorivato.

Die erfindungsgemäßen Rifamycin-Verbindungen besitzen eine hohe antibakterielle Wirkung, insbesondere gegen Mycobacterium Tuberculosis. Sie sind Pulver mit einer Farbe von roch bis violett und sind im Großteil der organischen Lösungsmittel löslich und größtenteils in Wasser unlöslich.

Diese Rifemyein-Verbindungen werden mittels eines Verfahrene erhalten, bei dem eine Rifamyein-Verbindung der allsegeitet Formul

609859/1073

3

O

()C>

36

enigor mom, glmit mit to to to was

ootent lo wintt C-

iangen Io-

uruppe ukyluro2626236

- E2 -

60985 - 1075

(F)

Ø

ODERWENT POBLICATIONS CIT

2626236

- D -4

worin Y -H oder -COCH, ist,

∮6

deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und doren 16,17,18,19,28,29. Hexahydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Permel

CO - 2

RRR

umgesetzt wird,

worin X und Z wie vorstehend definiert sind,

It und Z zusammen mit der CO-Gruppe einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert mit mendenstens einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyleresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Garbalkenyeresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylrosten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylrosten mit weniger als 9 C-Atomen. Carbalkoxyresten und Acylrosten mit weniger als 5 C-Atomen.

Die Verbindungen der Formel (II) und deren Herstellungsvorfahren werden in der deutschen Patentanmeldung P 26 20 782.9 der gletchen Anmelderin beschrieben.

Es wurde gefunden, daß die Umsetzung des Ketons der Formel IX: mit der Verbindung der Formel II leichter und mit besseren Atchbeuten abläuft, wenn die Reaktion in Gegenwart von Eosigosusce und eines Reduktionsmittels aus der Gruppe, bestehend 646 Zn und Fe, durchgeführt wird.

Die nachfelgender Deinplasse orthrease die Mart

609853/1079

- 27 -S

Boispiel 1

3,2**9**-

18:1**.5** '33.

~ V) -

- V.V.

C 9 : C :: 20

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-im' :J-rifamyein S worden in 30 cl Cyclohexanon gelöst. Es worden i g Zink und 30 cl Boolgocuro 2230sotzt und bei Raumtemperatur 60 Minuten gerührt. Das micht gelöste Zink wird abfiltriert und der Rocktionslödung 100 cl Bieblere mathan zugesetzt; dann wird mit Wasser gewaseken. Wher Natriussulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Nest wird cit Bo ml Dichlormethan aufgenommen; es worden 200 cl Perrellthor zugesetzt, der Niederschlag filtriert und bis auf 50 cl konzentriert. Es kristallisieren 4,8 g einem Produkte der Percel (I) aus, worin Y -COCH3 bedeutet und X und Z zusammen cit dem C-Atha, mit dem sie verbunden sind, einen Cyclohexylidenrost bilden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Produkte sind Glo folgenden:

- das elektronische Absorptions-Spektrum in Methanel 2018 Maxima bei 495, 315 und 275 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt Absorptionsbanden in Bereich von 3250, und dann bei 1725, 1665, 1600, 1960, 1919, 1295, 1250, 1175-1155, 1060, 970, 920, 890, 769 und 789 cm⁻¹;
- das magnetische Kernresonanzspektrum in Deutorochloroforn bed Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard 2013t die kennzeichnendsten Maxima bei 5: 0,60 (d), 0,69 (d), 1,69 (d), 3,10 (s), 4,81 (dd), 5,15 (dd), 8,23 (s), 9,20 (e) und 14,75 (s) ppm. Kennzeichnend ist auch das Verschwinder der drei letztgenannten Maxima in Gegenwart von douteriertem Wasser.

Beispiel 2

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 25 ml Mothyle isobutylketon gelöst. Es werden 1 g Zink und 30 ml EssigoEuro zugesetzt und auf 40 t während 30 Minute. erwärmt. Das übere schüssige Zirl wird abfiltriert; es werden 100 ml Dichlerentiert zugesetzt und denn mit wassen gewansenen. Nach den der Routentiembulfet wird auf 12 ml 2000. The transport of the Cyclohever and

F09853/1079

- [] -6

und die filtrierte Lösung bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 4,4 g cines Produkts der Pormel (I), worin Y 4553 jist, X Methyl bedeutet und Z Isobutyl 1st, das folgende ekstrische physikalische Eigenschaften besitzt:

- des elektronische Absorptionsspektrum in Mothanol zoigt Musica bei 500, 310 und 275 nm;
- das IR-Spoktrum 1. Vasolingi zoigt die kommediskaanseten Marima bel: 3400 (Sch), 3250, 1725, 1620, 1660, 1969, 1919, 1919, 1290, 1250, 1155, 1060, 970, 949, 915, 890, 810 und 725 and

Beispiel 3

8 g 3-Amino-4-denono-4-imino-riforyein S worden mit 8/3 G Effect gemischt und in 13 ml Acoton und 15 ml Exaigature Gamicale.

Nach Umrühi. 1 bei 35 T wührend 15 Minuton wird das Example Minuton wird das Example Minuton durch filtrioren entfernt, und mar seküttet in 630 ml Marker.

Es wird filtriort, mit Wasser zewassien und die wührige Phase mit Toluol ausgezogen, nachdem mit Binatriumphasphat der gil auf 7 gebracht worden ist. Das Toluol wird bis auf 20 ml Kansentriort und dann mit 80 ml Cyclohexan verdünnt. Mach dem Filtriores, wird die Mischung der beiden Lösungsmittel verdampft, und es worden 3,5 g eines Produkts der Formel (I) orhalten, worin 7 -COCH, let und Z und I Mothyl sind, das die folgenden ehemloch-physikali-schen Eigenschaften aufweist:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Mothanol seigt Manima bei 490, 350 (Sch), 315 und 270 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt die kennzelehnenderen Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1675, 1650 (Sch), 1685, 1565, 1515, 1420, 1300, 1250, 1170, 1035, 1065, 975, 376, 385, 815 und 690 cm⁻¹.

Beispiel 4

8 g B-Amino-4-deboxo-4-imino-xitamyot: it were it, a relific, who word a copy 1 with a contract and accordance of the contra

609853/10%

293

S Unro zugoht golb-Dichlorutrium-

71 Pales Services

ol (I) : G-Atolo,

lom. Ind **di**o

80-

ra bel

%01gt , 1,05 (d)

r drei

()

- B -

2628296

in 400 ml 20 g Natriumehlorid enthaltendes Wasser gegoeses, der Niederschlog filtriert, dann das Filtrat mit Chlerofolm of de gezogen, die organische Phase über Natriumewisch getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der erhaltene Rüskeberd wird in Denzol gelöst und die Lösung mit einer wüßrigen Lösung von Birchele umphosphat ausgezogen. Das Benzel wird mit Wasser gewasehen, benr Matriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Be vorden 2,2 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, warin V ettell, bedeutet und K und Z zusammen mit dem C-Atom, an das die getraden sind, einen 4-(1-Methyl)-piperidinylidenrest bilden. Die ehemiente physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Mothanol zoigt Marian bei 485, 350 (Sch), 310 und 270 nm;
- das IR-Spoktrum in Vaselinöl zeigt die konnzeichnendeten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1670, 1650 (Sch), 1603, 1565, 1515, 1420, 1300, 1255, 1180, 1160, 1065, 1015, 973, 950(Sch), 920, 895, 815, 770 und 695 cm⁻¹;
- das ragnetische Kornresonanzspektrum in Douterechlerofen tes Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard solgt die konnzeichnendsten Maxima bei 5: -0.16 (d), 0.60 (d), 0.86 (d), 1.04 (d), 1.77 (s), 2.02 (s), 2.66 (e), 2.32 (e), 2.49 (e), 3.10 (e), 4.82 (d), 5.14 (dd), 5.70 - 6.60 (e), 7.0 - 7.4 (e), 8.27 (s), 8.97 (c) und 14.67 (e) ppc.

Ein Merkmal 1st auserdem das Verschwinden der Groß letstgerandtes Maxima in Gegenwart von deuteriertem Wasser.

Beispiel 5

ະແອວໃ

32 CA

228 c

£go.

Soc.

:`\$ &**°©**.

oner.

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden wit 1 g 31mk,
15 ml Tetrahydrofuran, 8,5 ml 1-Carbüthoxy-4-piperiden und
25 ml Essigsäure bei 50 % 10 Minuten umgesetzt. Die Reaktience
mischung wird filtriert und mit 200 ml Kylol verdünnt, mit einer
Phosphatpufferlösung von pH 7,5 und darn mit Wasser gewaseten,
und schließlich mit Natriumselint getreekeet. En wird der
das Kylol verdampft and 100 ml im ang enhalten, mit 15 ml
Petrol Tther verdünnt, filigie imme in der und enhalten.

E09853/ 10 3

G

G

ODERWENT POBLICATIONS CITO

2625235

- 7 . 3

Der erhaltene Rückstand wird mit Potrolüther aufgenemen, filtriert und getrocknet. Es werden 5 g eines Produkte der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH, 1st, und X und Z zuemmen mit dem C-Atom, an das sie gewunden eine, einen 4-(Geraleway). piperidinylidenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspoktrum in Mothemal zeige Mensen bei 500, 360 (Sch), 312 und 275 nm.

Beispiel 6

76

- 0019=

, und

ന ഷൂലംബം

Tody Tody

"OCH.

. ù :

un**den** Soc**h-**

25:00

1.04

J 8.82 & -

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamyein S worden fit is a 280%, 10 ml Tetrahydrofuran, 12 ml Chloracoton und 25 ml Locifolmico umgesetzt. Nach 5 Minuten bei 60 C iot die Rechtien atgeleuser und nachdem das nicht umgesetzte Zink abfiltriert worden ict, wird in 800 ml einer 5 g Ascorbinomure enthaltenden Pufferlecung mit einem pH von 7,5 gegossen. Der erhaltene Niederbehleg wird filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 40 C in Volkuum getreehnet. Es wird dann kontinuierlich mit Fetrolüther ausgezogen, und durch Verdampfen des Lösungsmittels werden 3,6 g eines Predukte der Formel (I) erhalten, worin Y -CCCH3, X Methyl und Z Chleraethyl bedeuten. Das elektronische Absorptionespektrum in Methanyl zeigt Maxima bei 495, 270, 238 und 210 nm.

Beispiel 7

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S worden mit 1 g 21m2,
15 ml Tetrahydrofuran, 8 mi 4-(1-Benzyl)-piperiden und 30 ml
Essigsäure umgesetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei en G wird das
nicht umgesetzte Zink abfiltriert, os wird 1 g Accerbinomure
zugesetzt, mit 300 ml Kylol und mit einer Phosphatpufferfebrug
vor pH 7,5 verdünnt und dann mit Wasser gewasehen. Nachten die
Lösung mit Natriumsulfat getrocknet worden an, wird das Löckger
mittel bis auf den Trockenrückstand durch Filtration abgebrenet,
welcher dann kontinuierlich mit Petrolether ausgezegen wird.

Direct Vercompton des Lösungsmittels werden der 2,2 g. 199 Produkts der Formel (I) erholien, worde 1997 och 1998 von K und Z zusammen mit dem Celifon, de 2003 ibn geren 1998 i.

609853/1079

& B

G.

UDERWEALL POBICICALLO AS CILD

-43 -

2628236

4-(1-Benzyl)-piperidinylidenrest bildon.

Das elektronische Absorptionespektrum in Mothanel zeigt Maxima bei 500, 315 und 275 nm.

Beispiel 8

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19-tetrahydro-rifoxyeir 3 worden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 6 ml Diuthylcaing-aceton und 30 ml Essigsäure umgesotzt. Nach 15 Minuten Rührer bei Raumtemperatur wird das überschüssige Zink filtriort. Es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und die Lösung tropfonwoise im 700 ml Wasser gegeben.

Der orhaltene Niederschlag wird filtriort und orneut in kloinotmöglichen Volumen Methylalkohol gelöst. Die Me handlebung wird
mit 250 ml Athyläther verdünnt und danach mit einer Fhacephasepufferlösung von pH 7,5 ausgezogen. Die wülrige Phace wird auf
pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumbulfat getrechnet
und dann bis zur Trockne eingedampft. Es werden do 0,8 g den
16,17,18,19-Tetrahydroderivats des Produktes der Formel (I) erhalten, werin Y -COCH3, X Methyl und Z Dillthylaminemethyl bedeuten.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol 2016 Maxima bei 455 und 320 nm.

Beispiel 9

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19,28,29-herahydro-25-desacetyl-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofurau, 4,5 g 4-(1-Acetyl)-piperidon und 25 ml EssigsNure umgesetzt.

Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das nicht unvesetzte Zink abfiltriert, 1 g AscorbinsNure mumesetzt und mit 300 ml Athylather verdüm J. Die Ätherlimm, wird memmel mit Wasser gewasener und sehlle Alter mit 1 auch mit 1 s. Sin 1.

6090.3/1075

и**л} -**

ിന്നുമ

ීර රිපත

ioung Sal Sarot.

612**8.6**27

2

(

G

DERWENTPOBICICATIONS CITY

2626296

W2 9

200

28

- 67 ° 60

Eur Trockne oingedampit. Es werden 1,7 g des 16,17,18,19,29,29. Hexahydroderivats des Produkts der Formel (I) crisites, weris Y -H bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das ole gebunden sind, einen 4-(1-Acetyl)-piporidinylidenroot bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxier boi 493, 315 und 275 nm.

Boispiel 10

(4)

(e)

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden alt 1 g 21mg,
15 ml Tetrahydrofuran, 2,5 g Mothylcyclopropylkoton und 23 al
Esaigsäure umgesetzt. Nach 30 Minuten bei 50 g wird dan nicht
umgesetzte Zink abfiltriert, die Lösung mit 100 al Banzol und
300 ml Athyläther verdünnt und anschließend mit einer Phosphatpulferlösung von ph 7,5 und darauf mit Hanser gewaschen. Die
organische Phase wird verdampft und der Rückstand mit 30 ml
Methylalkohol aufgenommen. Nach dem Zusetzen von 5 al 1 g Natriumascorbat enthaltendem Wasser wird der Lösung tropfenweice
300 ml einer gesättigten wäßrigen Natriummetabisulfitlösung
zugesetzt. Der Rückstand wird filtriert, mit Wasser gewaschen und
getrocknet. Es werden 2,2 g eines Produkts der Formol (I) orhalten, worin Y -CCCH3, X Methyl und Z 2-Cyclopropyl sind.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bol 500 und 320 nm.

Esispiel 11

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S, golöst im 25 ml Robro-hydrofuran, werden tropfenweise in eine Mischung von 35 ml Books-säure, 1 g Zink und 5 g 4-Phenyl-butan-2-on, die auf 60 % vorge-wärmt worden war, eingegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei 60 % wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert. Es wird 1 g Ace wellte säure zugesetzt und mit 250 ml Benzol verdünnt. Es wird dat . wehrmals mit Vasser gewaschen, Werr Natriumbulfat getr einet und aas Benzol verdampfo.

609853/1079

(DERWENTPOSICICATIONSTITE)

5293

26207 6

19,**2**0,89-BEMON . 028 82 1.lden.

495, 315

Zink, la 25 al nicht dan Los -Jestgoost m. **D10** la ce e natri-93£9. Surs.

caschon und I) orhal-

ell Totra-Nosin-1.7173-

11.0

Dor orhaltono Ruckstand wird in oincm kloinstallicher Valer Mothylalkohol goldet. Die Lioung wird dann mit 5 ml 1 g line assorbat enthaltendem wasser behandelt und darauf in 1870 a. Masser goschuttot. Der orhaltene Musketand wird filterage, ett Masser generated and gotrocknot. Bo wird ernout in 40 of Someti goldst; dann worden 80 ml Petrollither zugenetzt, filtstest tod die Lüsung verdampft. Der orhaltene Allekotand von violester in er wird mit Wassor aufgonommen und flitriort. Nach dem Trackme worden 2,8 g cines Produkts der Pormol (I) erhalten, warin y -COCHq, I Methyl und Z B-PhenUthyl bedeuten.

Das elektronische Absorptionsspoktrum zeigt Masiam bei 948 200 315 nm.

604850

. M -

Patontanoprucho

Rifamycin-Verbindungen der allgemeinen Percei

wordn

C3

298

"Numer

) OL

6. O15 Someon O und OF Farbo Non D V

Occu O

Notriun-

N oinen Alkylrest mit weniger als 5 C-Atomon bedoutot, Y -M odor -COCH, bedoutet,

Z ausgewählt ist aus der Gruppe, bostohens aus Altylrecten mit weniger als 5 C-Atomen, Alkonyaltylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Cartely-Atomen, Hydroxyaltylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Cartely-alkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Cartely-alkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Cartelylrecten mit weniger als 6 C-Atomen, aus Halogenaltylrecten mit weniges als 4 C-Atomen, aus Halogenaltylrecten mit weniges als 4 C-Atomen,

altylresten, Arylaltylresten mit weniger als 10 C-Attour the Cycloaltylresten und X und Z zusammen mit dem mit ihnen vereibigeten ten C-Atom maßgeblich einen Ring bilden, ausgewühlt aus der Eruspebostehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituler: mit mindestens einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Aligheresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halegenatemen und Carbail my resten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 1 Gliciem,

指担99 37 15%

G. '

_0 _____

2625,296

- 12 U

onthaltend oin N-Atom, aus heterocyclischen Ringen alt weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und aubettuiert alt einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Cartala-oxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen und deren 10,17,18,19 -Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,23,29-Hexahydroderivate.

2.) Verfahren zur Heratellung von Mifanyein-Verbinsungen der allgemeinen Formel (I) gemüß Fatentanaprush 1, dasuren gekenn-zeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Pormel

worin Y -H oder -COCH_B bedoutet, deren 16,17,18,19-Totrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-MORG-hydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Formel

O

KKK

84441177

2626296

VIBOEEL,

worln I und Z dio in Patontanapruch i anzogobenem Redeutergen bositzon, und X und Z zuommen mit der Co-Gruppo einen Ming bilden, ausgewihlt aus der Grupre bestehend aus Ringen mit wenigor als 7 C-Atemen, and Ringen mit weniger als 7 C-Atemen, cubstituiert durch einen Rost, auszewühlt aus der Oruppe Bootohand aus Altylreston mit woniger als 4 C-Atemon, Malegoratecon und Carbalkoxyrecton, and hotorocyclication Alagon of wonigor als 7 Glicdern, onthaltend ein N-Atom, aus hotoresyelisetten Ringen mit wenigor als 7 Oliedern, enthaltend ein N-Atca, cubstituiert mit Aligi mit woniger als 4 C-Atomen, Arylaligi alt weniger als 9 C-Atomon, Carbalkony edor Aryl mit woniger ale 5 C-Atomen.

Vorfahren gomus Anopruch 2, dadurch gokonnsolehnot, 3.) das die Rocktion mit dem Koton der aligemeinen Pormel (III) in Cogenwart von Ebbigosuro und einem der Gruppe, beetekend aus Zn und Fe, ontnommonon Reduktionsmittel durckgoführt wird.

609852/9079